

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 特 許 公 報 (B 2)

(11) 特許番号

特許第3148973号

(P 3 1 4 8 9 7 3)

(45) 発行日 平成13年3月26日 (2001. 3. 26)

(24) 登録日 平成13年1月19日 (2001. 1. 19)

(51) Int. Cl. ⁷

識別記号

F I

A61K 31/426

A61K 31/426

31/133

31/133

31/41

31/41

31/421

31/421

31/445

31/445

請求項の数45 (全18頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願平8-156725

(22) 出願日 平成8年6月18日 (1996. 6. 18)

(65) 公開番号 特開平9-67271

(43) 公開日 平成9年3月11日 (1997. 3. 11)

審査請求日 平成9年12月26日 (1997. 12. 26)

(31) 優先権主張番号 特願平7-153500

(32) 優先日 平成7年6月20日 (1995. 6. 20)

(33) 優先権主張国 日本 (J P)

早期審査対象出願

前置審査

(73) 特許権者 000002934

武田薬品工業株式会社

大阪府大阪市中央区道修町四丁目1番1号

(72) 発明者 池田 衡

大阪府東大阪市西岩田3丁目3番13-712号

(72) 発明者 左右田 隆

大阪府高槻市東上牧2丁目27番20号

(72) 発明者 小高 裕之

兵庫県神戸市北区桂木2丁目12番地12

(74) 代理人 100114041

弁理士 高橋 秀一 (外2名)

審査官 瀬下 浩一

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 医薬

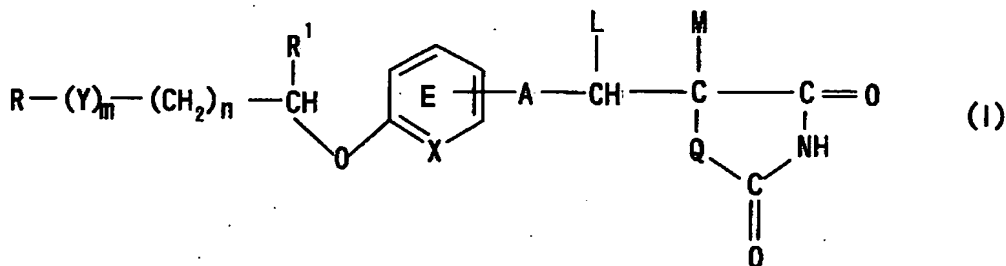
1

2

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】 (1) 一般式

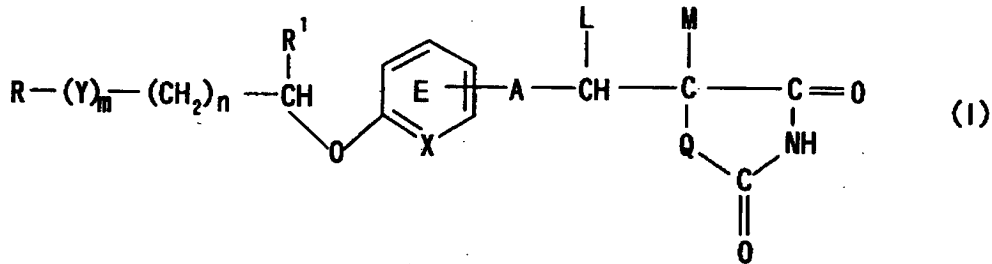
【化1】



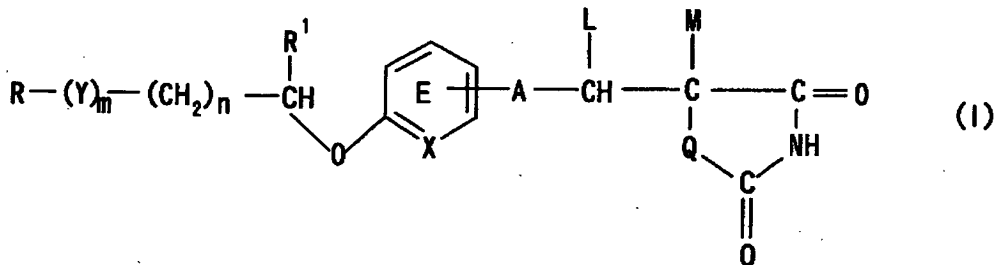
〔式中、Rはそれぞれ置換されていてもよい炭化水素または複素環基；Yは-CO-、-CH(OH)-または-NR'-（ただしR'は置換されていてもよいアルキル基を示す。）で示される基；mは0または1；nは0、

1または2；XはCHまたはN；Aは結合手または炭素数1～7の2価の脂肪族炭化水素基；Qは酸素原子または硫黄原子；R'は水素原子またはアルキル基をそれぞれ示す。環Eはさらに1～4個の置換基を有していても

よく、該置換基は R^1 と結合して環を形成していてもよい。 L および M はそれぞれ水素原子を示すかあるいは互いに結合して結合手を形成していてもよい。)で示される化合物またはその薬理学的に許容しうる塩;
 エングリタゾンまたはそのナトリウム塩;
 ダルグリタゾンまたはそのナトリウム塩;
 5-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリルメチル)ベンゾフラン-5-イルメチル]-2,4-オキサゾリジンジオン;
 5-(2-ナフタレニルスルフォニル)-2,4-チアゾリジンジオン;



〔式中、 R はそれぞれ置換されていてもよい炭化水素または複素環基; Y は $-CO-$ 、 $-CH(OH)-$ または $-NR^3-$ (ただし R^3 は置換されていてもよいアルキル基を示す。)で示される基; m は0または1; n は0、1または2; X は CH または N ; A は結合手または炭素数1~7の2価の脂肪族炭化水素基; Q は酸素原子または硫黄原子; R^1 は水素原子またはアルキル基をそれぞれ示す。環 E はさらに1~4個の置換基を有していてもよく、該置換基は R^1 と結合して環を形成していてもよい。 L および M はそれぞれ水素原子を示すかあるいは互いに結合して結合手を形成していてもよい。)で示される化合物またはその薬理学的に許容しうる塩;
 エングリタゾンまたはそのナトリウム塩;
 ダルグリタゾンまたはそのナトリウム塩;
 5-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリルメチル)ベンゾフラン-5-イルメチル]-2,4-オキサゾリジンジオン;



〔式中、 R はそれぞれ置換されていてもよい炭化水素または複素環基; Y は $-CO-$ 、 $-CH(OH)-$ または $-NR^3-$ (ただし R^3 は置換されていてもよいアルキル

4-[(2-ナフタレニル)メチル]-3H-1,2,3,5-オキサチアジアゾール-2-オキシド;および
 5-[[4-[2-(メチル-2-ピリジニルアミノ)エトキシ]フェニル]-メチル]-2,4-チアゾリジンジオンから選ばれるインスリン感受性増強剤と、
 (2) アカルボース、ボグリボースおよびミグリトールから選ばれる α -グルコシダーゼ阻害剤とを組み合わせる糖尿病または糖尿病性合併症の予防・治療用医薬。

【請求項2】(1)一般式
 【化2】

5-(2-ナフタレニルスルフォニル)-2,4-チアゾリジンジオン;
 4-[(2-ナフタレニル)メチル]-3H-1,2,3,5-オキサチアジアゾール-2-オキシド;および
 5-[[4-[2-(メチル-2-ピリジニルアミノ)エトキシ]フェニル]-メチル]-2,4-チアゾリジンジオンから選ばれるインスリン感受性増強剤と、
 (2) アカルボース、ボグリボースおよびミグリトールから選ばれる α -グルコシダーゼ阻害剤とを組み合わせる、副作用の軽減された糖尿病または糖尿病性合併症の予防・治療用医薬。

【請求項3】副作用が消化器障害である請求項2記載の医薬。

【請求項4】消化器障害が下痢である請求項3記載の医薬。

【請求項5】インスリン感受性増強剤が一般式
 【化3】

基を示す。)で示される基; m は0または1; n は0、1または2; X は CH または N ; A は結合手または炭素数1~7の2価の脂肪族炭化水素基; Q は酸素原子また

5

は硫黄原子；R¹は水素原子またはアルキル基をそれぞれ示す。環Eはさらに1～4個の置換基を有していてもよく、該置換基はR¹と結合して環を形成していてもよい。LおよびMはそれぞれ水素原子を示すかあるいは互いに結合して結合手を形成していてもよい。)で示される化合物またはその薬理学的に許容しうる塩である請求項1記載の医薬。

【請求項6】Rが置換されていてもよい複素環基である請求項5記載の医薬。

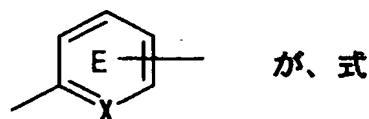
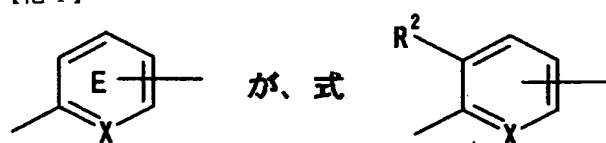
【請求項7】mが0である請求項5記載の医薬。

【請求項8】XがCHである請求項5記載の医薬。

【請求項9】R¹が水素原子である請求項5記載の医薬。

【請求項10】部分構造式

【化4】



かつR²が水素原子またはC₁₋₄アルコキシ基；LおよびMが水素原子である請求項5記載の医薬。

【請求項13】一般式(I)で示される化合物がピオグリタゾンである請求項5記載の医薬。

【請求項14】α-グルコシダーゼ阻害剤がボグリボースである請求項1記載の医薬。

【請求項15】インスリン感受性増強剤がピオグリタゾンであり、α-グルコシダーゼ阻害剤がボグリボースで

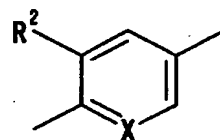
6

【式中、R²は、水素原子、アルキル基、置換されていてもよいヒドロキシル基、ハロゲン原子、置換されていてもよいアシル基、ニトロ基または置換されていてもよいアミノ基を示す。)を示す請求項5記載の医薬。

【請求項11】LおよびMが水素原子である請求項5記載の医薬。

【請求項12】RがC₁₋₄アルキル、フリル、チエニル、フェニルおよびナフチルから選ばれる1ないし3個の置換基を有していてもよいピリジル、オキサゾリルまたはチアゾリル基；mが0；nが0または1；XがCH；Aが結合手または-(CH₂)₁₋₄；R¹が水素原子；部分構造式

【化5】



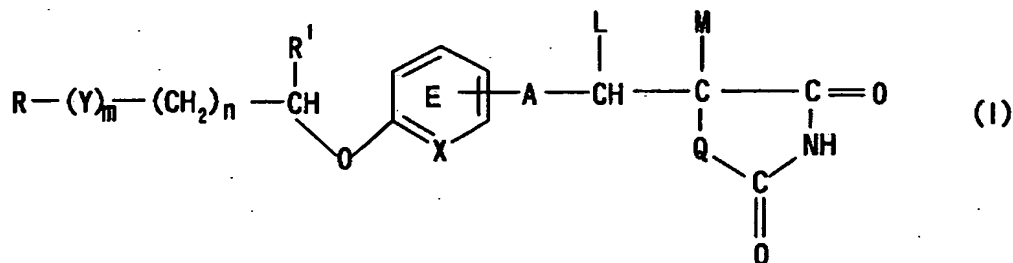
ある請求項1記載の医薬。

【請求項16】インスリン感受性増強剤1重量部に対し、α-グルコシダーゼ阻害剤を0.0001～0.2重量部用いる請求項1記載の医薬。

【請求項17】一般式(I)で示される化合物がトログリタゾンである請求項5記載の医薬。

【請求項18】(1)一般式

【化6】



【式中、Rはそれぞれ置換されていてもよい炭化水素または複素環基；Yは-CO-、-CH(OH)-または-NR³-（ただしR³は置換されていてもよいアルキル基を示す。）で示される基；mは0または1；nは0、1または2；XはCHまたはN；Aは結合手または炭素数1～7の2価の脂肪族炭化水素基；Qは酸素原子または硫黄原子；R¹は水素原子またはアルキル基をそれぞれ示す。環Eはさらに1～4個の置換基を有していても

よく、該置換基はR¹と結合して環を形成していてもよい。LおよびMはそれぞれ水素原子を示すかあるいは互いに結合して結合手を形成していてもよい。)で示される化合物またはその薬理学的に許容しうる塩；

エングリタゾンまたはそのナトリウム塩；

ダルグリタゾンまたはそのナトリウム塩；

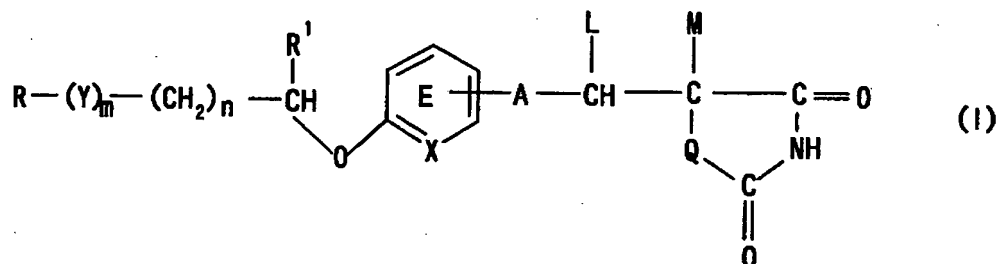
5-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリルメチル)ベンゾフラン-5-イルメチル]-2, 4

ーオキサゾリジンジオン；

5- (2-ナフタレニルスルフォニル) - 2, 4-チアゾリジンジオン；

4- [(2-ナフタレニル) メチル] - 3H-1, 2, 3, 5-オキサチアジアゾール-2-オキシド；および

5- [[4- [2- (メチル-2-ピリジニルアミノ) エトキシ] フェニル] -メチル] - 2, 4-チアゾリジンジオンから選ばれるインスリン感受性増強剤と、



〔式中、Rはそれぞれ置換されていてもよい炭化水素または複素環基；Yは-CO-、-CH(OH)-または-NR'- (ただしR'は置換されていてもよいアルキル基を示す。) で示される基；mは0または1；nは0、1または2；XはCHまたはN；Aは結合手または炭素数1~7の2価の脂肪族炭化水素基；Qは酸素原子または硫黄原子；R'は水素原子またはアルキル基をそれぞれ示す。環Eはさらに1~4個の置換基を有していてもよく、該置換基はR'と結合して環を形成していてもよい。LおよびMはそれぞれ水素原子を示すかあるいは互いに結合して結合手を形成していてもよい。〕で示される化合物またはその薬理学的に許容しうる塩である請求項18記載の医薬。

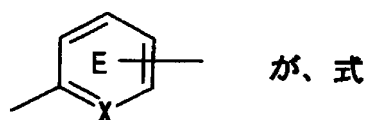
【請求項20】 Rが置換されていてもよい複素環基である請求項19記載の医薬。

【請求項21】 mが0である請求項19記載の医薬。

【請求項22】 XがCHである請求項19記載の医薬。

【請求項23】 R'が水素原子である請求項19記載の医薬。

【請求項24】 部分構造式



かつR²が水素原子またはC₁₋₄アルコキシ基；LおよびMが水素原子である請求項19記載の医薬。

【請求項27】 一般式(I)で示される化合物がピオグリタゾンである請求項19記載の医薬。

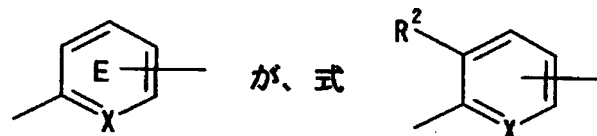
【請求項28】 α-グルコシダーゼ阻害剤がボグリボースである請求項18記載の医薬。

【請求項29】 インスリン感受性増強剤がピオグリタゾンであり、α-グルコシダーゼ阻害剤がボグリボースで 50

(2) アカルボース、ボグリボースおよびミグリトールから選ばれるα-グルコシダーゼ阻害剤とを組み合わせる、これらの薬剤の単独投与に比べて血糖低下作用の増強された糖尿病または糖尿病性合併症の予防・治療用医薬。

【請求項19】 インスリン感受性増強剤が一般式【化7】

【化8】

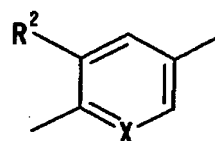


〔式中、R²は、水素原子、アルキル基、置換されていてもよいヒドロキシル基、ハロゲン原子、置換されていてもよいアシル基、ニトロ基または置換されていてもよいアミノ基を示す。〕を示す請求項19記載の医薬。

【請求項25】 LおよびMが水素原子である請求項19記載の医薬。

【請求項26】 RがC₁₋₃アルキル、フリル、チエニル、フェニルおよびナフチルから選ばれる1ないし3個の置換基を有していてもよいピリジル、オキサゾリルまたはチアゾリル基；mが0；nが0または1；XがCH；Aが結合手または-(CH₂)₂-；R'が水素原子；部分構造式

【化9】



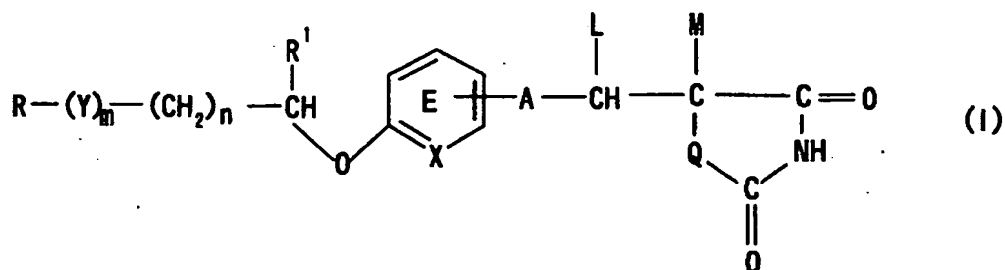
ある請求項18記載の医薬。

【請求項30】 インスリン感受性増強剤1重量部に対し、α-グルコシダーゼ阻害剤を0.0001~0.2重量部用いる請求項18記載の医薬。

【請求項31】 一般式(I)で示される化合物がトログリタゾンである請求項19記載の医薬。

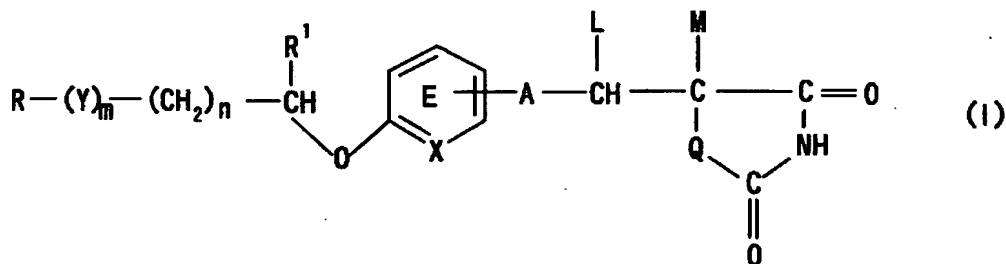
【請求項32】 (1) 一般式

【化10】



〔式中、Rはそれぞれ置換されていてもよい炭化水素または複素環基；Yは $-\text{CO}-$ 、 $-\text{CH}(\text{OH})-$ または $-\text{NR}^1-$ （ただし R^1 は置換されていてもよいアルキル基を示す。）で示される基；mは0または1；nは0、1または2；XはCHまたはN；Aは結合手または炭素数1～7の2価の脂肪族炭化水素基；Qは酸素原子または硫黄原子； R^1 は水素原子またはアルキル基をそれぞれ示す。環Eはさらに1～4個の置換基を有していてもよく、該置換基は R^1 と結合して環を形成していてもよい。LおよびMはそれぞれ水素原子を示すかあるいは互いに結合して結合手を形成していてもよい。〕で示される化合物またはその薬理学的に許容しうる塩；
 エングリタゾンまたはそのナトリウム塩；
 ダルグリタゾンまたはそのナトリウム塩；
 5-〔2-（5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリルメチル）ベンゾフラン-5-イルメチル〕-2，4

10 -オキサゾリジンジオン；
 5-（2-ナフタレニルスルフォニル）-2，4-チアゾリジンジオン；
 4-〔（2-ナフタレニル）メチル〕-3H-1，2，3，5-オキサチアジアゾール-2-オキシド；および
 5-〔〔4-〔2-（メチル-2-ピリジニルアミノ）エトキシ〕フェニル〕-メチル〕-2，4-チアゾリジンジオンから選ばれるインスリン感受性増強剤と、
 （2）アカルボース、ボグリボースおよびミグリトールから選ばれる α -グルコシダーゼ阻害剤とを組み合わせ
 20 てなる、これらの薬剤の単独使用の場合と比較した場合、少量を使用することを特徴とする糖尿病または糖尿病性合併症の予防・治療用医薬。
 【請求項33】インスリン感受性増強剤が一般式
 【化11】



〔式中、Rはそれぞれ置換されていてもよい炭化水素または複素環基；Yは $-\text{CO}-$ 、 $-\text{CH}(\text{OH})-$ または $-\text{NR}^1-$ （ただし R^1 は置換されていてもよいアルキル基を示す。）で示される基；mは0または1；nは0、1または2；XはCHまたはN；Aは結合手または炭素数1～7の2価の脂肪族炭化水素基；Qは酸素原子または硫黄原子； R^1 は水素原子またはアルキル基をそれぞれ示す。環Eはさらに1～4個の置換基を有していてもよく、該置換基は R^1 と結合して環を形成していてもよい。LおよびMはそれぞれ水素原子を示すかあるいは互いに結合して結合手を形成していてもよい。〕で示される化合物またはその薬理学的に許容しうる塩である請求項32記載の医薬。

【請求項34】Rが置換されていてもよい複素環基である請求項33記載の医薬。

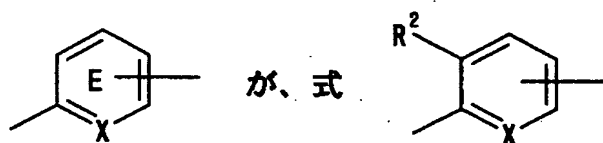
【請求項35】mが0である請求項33記載の医薬。

【請求項36】XがCHである請求項33記載の医薬。

【請求項37】 R^1 が水素原子である請求項33記載の医薬。

【請求項38】部分構造式

【化12】

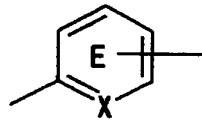


〔式中、 R^2 は、水素原子、アルキル基、置換されていてもよいヒドロキシル基、ハロゲン原子、置換されていてもよいアシル基、ニトロ基または置換されていてもよいアミノ基を示す。〕を示す請求項33記載の医薬。

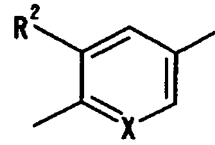
【請求項39】LおよびMが水素原子である請求項33記載の医薬。

11

【請求項 4 0】R が C_{1-3} アルキル、フリル、チエニル、フェニルおよびナフチルから選ばれる 1 ないし 3 個の置換基を有していてもよいピリジル、オキサゾリルまたはチアゾリル基；m が 0；n が 0 または 1；X が C



が、式



12

H；A が結合手または $-(CH_2)_2-$ ；R¹ が水素原子；部分構造式

【化 1 3】

かつ R² が水素原子または C_{1-4} アルコキシ基；L および M が水素原子である請求項 3 記載の医薬。

【請求項 4 1】一般式 (I) で示される化合物がピオグリタゾンである請求項 3 記載の医薬。

【請求項 4 2】 α -グルコシダーゼ阻害剤がボグリボースである請求項 3 記載の医薬。

【請求項 4 3】インスリン感受性増強剤がピオグリタゾンであり、 α -グルコシダーゼ阻害剤がボグリボースである請求項 3 記載の医薬。

【請求項 4 4】インスリン感受性増強剤 1 重量部に対し、 α -グルコシダーゼ阻害剤を 0.0001~0.2 重量部用いる請求項 3 記載の医薬。

【請求項 4 5】一般式 (I) で示される化合物がトログリタゾンである請求項 3 記載の医薬。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、インスリン感受性増強剤とそれ以外の作用機序を有する他の糖尿病予防・治療薬とを組み合わせる医薬に関する。

【0002】

【従来の技術】近年、糖尿病の病態の解明が進み、それに対応する薬物の開発が進められた結果、次々と新しい作用機序をもった薬物が臨床の場に登場してきた。なかでも、インスリン感受性増強剤は、インスリン作用が障害を受けている受容体の機能を正常化する作用、すなわち、インスリン抵抗性解除剤とも言われるもので、脚光を浴びつつある。このインスリン感受性増強剤としては、ピオグリタゾンに代表される優れたインスリン感受性増強剤が開発されている [Fujita et al., Diabetes, vol. 32, 804-810 (1983)、特開昭 55-22636 (E P-A 8203)、特開昭 61-267580 (E P-A 193256)]。ピオグリタゾンは、障害を受けているインスリン受容体の機能を元に戻すことによって、糖輸送担体の細胞内局在性を正常化したり、グルコキナーゼ等の糖代謝の中心となる酵素系あるいはリポ蛋白リパーゼ等の脂質代謝関連酵素系を正常化する。その結果、インスリン抵抗性は解除され、耐糖能が改善されるのみならず、中性脂肪や遊離脂肪酸も低下する。このピオグリタゾンの作用は比較的緩徐であり、長期投与においても殆ど副作用がなく、肥満を伴うインスリン抵抗性の強いと思われる患者には極めて有効であ

る。また、インスリン感受性増強剤である CS-045、チアゾリジン誘導体または置換チアゾリジン誘導体とインスリンとを併用した報告がある (特開平 4-66579、特開平 4-69383、特開平 5-202042)。しかしながら、本発明の特定の組み合わせを有する医薬については知られていない。

【0003】

【発明が解決しようとする課題】糖尿病は慢性的の病気であり、かつその病態は複雑で、糖代謝異常と同時に脂質代謝異常や循環器系異常を伴う。その結果、病状は多種の合併症を伴って進行してゆく場合が多い。従って、個々の患者のそのときの症状に最も適した薬剤を選択する必要があるが、個々の薬剤の単独での使用においては、症状によっては十分な効果が得られない場合もあり、また投与量の増大や投与の長期化による副作用の発現など種々の問題があり、臨床の場ではその選択が困難な場合が多い。

【0004】

【課題を解決するための手段】本発明者らは上記した状況に鑑み、薬物の長期投与においても副作用が少なく、且つ多くの糖尿病患者に効果的な糖尿病予防・治療薬について鋭意研究を重ねた結果、インスリン感受性増強剤を必須の成分とし、さらにそれ以外の作用機序を有する他の糖尿病予防・治療薬を組み合わせることによってその目的が達成されることを見だし、本発明を完成した。すなわち、本発明は、

(1) インスリン感受性増強剤と α -グルコシダーゼ阻害剤とを組み合わせる、副作用の軽減された医薬；

(2) インスリン感受性増強剤と α -グルコシダーゼ阻害剤とを組み合わせる、これらの薬剤の単独投与に比べて血糖低下作用の増強された医薬；

(3) インスリン感受性増強剤と α -グルコシダーゼ阻害剤とを組み合わせる、これらの薬剤の単独使用の場合と比較した場合、少量を使用することを特徴とする医薬；

(4) インスリン感受性増強剤と α -グルコシダーゼ阻害剤とを組み合わせる、副作用の軽減され、これらの薬剤の単独投与に比べて血糖低下作用の増強された医薬；

(5) インスリン感受性増強剤と α -グルコシダーゼ阻害剤とを組み合わせる副作用の軽減された医薬を製

造するための、インスリン感受性増強剤と α -グルコシダーゼ阻害剤の使用；

(6) インスリン感受性増強剤と α -グルコシダーゼ阻害剤とを組み合わせるなる血糖低下作用の増強された医薬を製造するための、インスリン感受性増強剤と α -グルコシダーゼ阻害剤の使用；

(7) インスリン感受性増強剤と α -グルコシダーゼ阻害剤とを組み合わせるなるこれらの薬剤の使用量の減少された医薬を製造するための、インスリン感受性増強剤と α -グルコシダーゼ阻害剤の使用；

(8) インスリン感受性増強剤と α -グルコシダーゼ阻害剤とから、インスリン感受性増強剤と α -グルコシダーゼ阻害剤とを組み合わせるなる医薬を製造し、該医薬を用いて、これらの薬剤の有する副作用を軽減させる方法；

(9) インスリン感受性増強剤と α -グルコシダーゼ阻害剤とから、インスリン感受性増強剤と α -グルコシダーゼ阻害剤とを組み合わせるなる医薬を製造し、該医薬を用いて、これらの薬剤の有する血糖低下作用を増強させる方法；

(10) インスリン感受性増強剤と α -グルコシダーゼ

阻害剤とから、インスリン感受性増強剤と α -グルコシダーゼ阻害剤とを組み合わせるなる医薬を製造し、該医薬を用いて、これらの薬剤の使用量を減少させる方法；

(11) インスリン感受性増強剤と α -グルコシダーゼ阻害剤とを組み合わせるなる医薬の、これらの薬剤の有する副作用の軽減の表示；

(12) インスリン感受性増強剤と α -グルコシダーゼ阻害剤とを組み合わせるなる医薬の、これらの薬剤の有する血糖低下作用の増強の表示；および

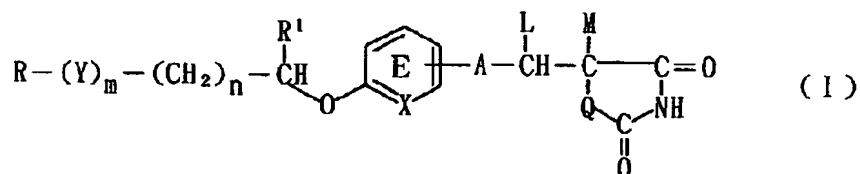
10 (13) インスリン感受性増強剤と α -グルコシダーゼ阻害剤とを組み合わせるなる医薬の、これらの薬剤の使用量の減少の表示に関する。

以下に、

1) インスリン感受性増強剤と、 α -グルコシダーゼ阻害剤、アルドース還元酵素阻害剤、ピグアナイド剤、スタチン系化合物、スクアレン合成阻害剤、フィブラート系化合物、LDL異化促進剤およびアンジオテンシン変換酵素阻害剤の少なくとも一種とを組み合わせるなる医薬、

20 2) インスリン感受性増強剤が一般式

【化8】



〔式中、Rはそれぞれ置換されていてもよい炭化水素または複素環基；Yは $-\text{CO}-$ 、 $-\text{CH}(\text{OH})-$ または $-\text{NR}^3-$ （ただし R^3 は置換されていてもよいアルキル基を示す。）で示される基；mは0または1；nは0、1または2；XはCHまたはN；Aは結合手または炭素数1～7の2価の脂肪族炭化水素基；Qは酸素原子または硫黄原子； R^1 は水素原子またはアルキル基をそれぞれ示す。環Eはさらに1～4個の置換基を有していてもよく、該置換基は R^1 と結合して環を形成していてもよい。LおよびMはそれぞれ水素原子を示すかあるいは互いに結合して結合手を形成していてもよい。〕で示される化合物またはその薬理学的に許容しうる塩である上記

1) 記載の医薬、

3) 一般式(I)で示される化合物がピオグリタゾンである上記2)記載の医薬、

4) インスリン感受性増強剤と α -グルコシダーゼ阻害剤とを組み合わせるなる上記1)記載の医薬、

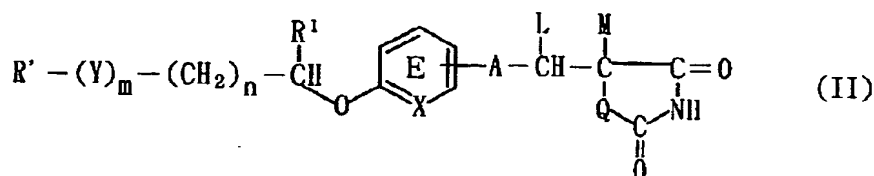
5) α -グルコシダーゼ阻害剤がボグリボースである上記4)記載の医薬、

6) インスリン感受性増強剤がピオグリタゾンであり、 α -グルコシダーゼ阻害剤がボグリボースである上記4)記載の医薬、

7) 糖尿病予防・治療薬である上記1)記載の医薬、

8) 一般式

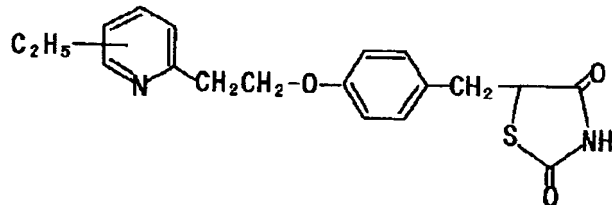
【化9】



〔式中、 R' はそれぞれ置換されていてもよい炭化水素または複素環基；Yは $-\text{CO}-$ 、 $-\text{CH}(\text{OH})-$ または

は $-\text{NR}^3-$ （ただし R^3 は置換されていてもよいアルキル基を示す。）で示される基；mは0または1；nは

0、1 または 2；X は CH または N；A は結合手または炭素数 1～7 の 2 価の脂肪族炭化水素基；Q は酸素原子または硫黄原子；R' は水素原子またはアルキル基をそれぞれ示す。環 E はさらに 1～4 個の置換基を有していてもよく、該置換基は R' と結合して環を形成していてもよい。L および M はそれぞれ水素原子を示すかあるいは互いに結合して結合手を形成していてもよい。ただし、m および n が 0；X が CH；A が結合手；Q が硫黄



(III)

で示される化合物である上記 8) 記載の医薬、

10) 一般式 (II) で示される化合物がピオグリタゾンである上記 8) 記載の医薬、

11) インスリン分泌促進剤がグリベンクラミドである上記 8) 記載の医薬、

12) 一般式 (II) で表される化合物がピオグリタゾンであり、インスリン分泌促進剤がグリベンクラミドである上記 8) 記載の医薬、および

13) 糖尿病予防・治療薬である上記 8) 記載の医薬について詳述する。

【0005】本発明に用いられるインスリン感受性増強剤は、障害を受けているインスリン受容体機能を元に戻し、インスリン抵抗性を解除し、その結果インスリンの感受性を増強する薬剤の総称であって、その具体例としては、例えば前記した一般式 (I) で表される化合物またはその薬理学的に許容しうる塩が挙げられる。

【0006】一般式 (I) 中、R で示される置換されていてもよい炭化水素基における炭化水素基としては、脂肪族炭化水素基、脂環族炭化水素基、脂環族-脂肪族炭化水素基、芳香脂肪族炭化水素基、芳香族炭化水素基が挙げられる。これらの炭化水素基における炭素数は、好ましくは 1～14 である。脂肪族炭化水素基としては、炭素数 1～8 の脂肪族炭化水素基が好ましい。該脂肪族炭化水素基としては、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec. -ブチル、t. -ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、t. -ペンチル、ヘキシル、イソヘキシル、ヘプチル、オクチルなど炭素数 1～8 の飽和脂肪族炭化水素基（例、アルキル基等）；例えばビニル、1-プロペニル、2-プロペニル、1-ブテニル、2-ブテニル、3-ブテニル、2-メチル-1-プロペニル、1-ペンテニル、2-ペンテニル、3-ペンテニル、4-ペンテニル、3-メチル-2-ブテニル、1-ヘキセニル、3-ヘキセニル、2,4-ヘキサジエニル、5-ヘキセニル、1-ヘプテニル、1-オクチニル、エチニル、1-

原子；R'、L および M が水素原子；かつ環 E がさらに置換基を有しないとき、R' はベンゾピラニル基でない。] で示される化合物またはその薬理学的に許容しうる塩と、インスリン分泌促進剤および/またはインスリン製剤とを組み合わせるなる医薬、

9) 一般式 (II) で示される化合物が一般式【化 10】

プロピニル、2-プロピニル、1-ブチニル、2-ブチニル、3-ブチニル、1-ペンチニル、2-ペンチニル、3-ペンチニル、4-ペンチニル、1-ヘキシニル、3-ヘキシニル、2,4-ヘキサジエニル、5-ヘキシニル、1-ヘプチニル、1-オクチニルなど炭素数 2～8 の不飽和脂肪族炭化水素基（例、アルケニル基、アルカジエニル基、アルキニル基、アルカジニル基等）が挙げられる。脂環族炭化水素基としては、炭素数 3～7 の脂環族炭化水素基が好ましい。該脂環族炭化水素基としては、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルなど炭素数 3～7 の飽和脂環族炭化水素基（例、シクロアルキル基等）および 1-シクロペンテニル、2-シクロペンテニル、3-シクロペンテニル、1-シクロヘキセニル、2-シクロヘキセニル、3-シクロヘキセニル、1-シクロヘプテニル、2-シクロヘプテニル、3-シクロヘプテニル、2,4-シクロヘプタジエニルなど炭素数 5～7 の不飽和脂環族炭化水素基（例、シクロアルケニル基、シクロアルカジエニル基等）が挙げられる。

【0007】脂環族-脂肪族炭化水素基としては、上記脂環族炭化水素基と脂肪族炭化水素基とが結合したもの（例、シクロアルキル-アルキル基、シクロアルケニル-アルキル基等）が挙げられ、なかでも炭素数 4～9 の脂環族-脂肪族炭化水素基が好ましい。該脂環族-脂肪族炭化水素基としては、例えばシクロプロピルメチル、シクロプロピルエチル、シクロブチルメチル、シクロペンチルメチル、2-シクロペンテニルメチル、3-シクロペンテニルメチル、シクロヘキシルメチル、2-シクロヘキセニルメチル、3-シクロヘキセニルメチル、シクロヘキシルエチル、シクロヘキシルプロピル、シクロヘプチルメチル、シクロヘプチルエチルなどが挙げられる。芳香脂肪族炭化水素基としては、炭素数 7～13 の芳香脂肪族炭化水素基（例、アラリル基等）が好ましい。該芳香脂肪族炭化水素基としては、例えばベンジル、フェネチル、1-フェニルエチル、3-フェニルブ

ロピル、2-フェニルプロピル、1-フェニルプロピルなど炭素数7~9のフェニルアルキル、 α -ナフチルメチル、 α -ナフチルエチル、 β -ナフチルメチル、 β -ナフチルエチルなど炭素数11~13のナフチルアルキルなどが挙げられる。芳香族炭化水素基としては、炭素数6~14の芳香族炭化水素基(例、アリール基等)が好ましい。該芳香族炭化水素基としては、例えばフェニル、ナフチル(α -ナフチル、 β -ナフチル)などが挙げられる。

【0008】一般式(I)中、Rで示される置換されていてもよい複素環基における複素環基としては、環構成原子として炭素原子以外に酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし4個含有する5~7員の複素環基または縮合環基が挙げられる。縮合環としては、例えばこのような5~7員の複素環と、1ないし2個の窒素原子を含む6員環、ベンゼン環または1個の硫黄原子を含む5員環との縮合環が挙げられる。複素環基の具体例としては、例えば2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、2-ピリミジニル、4-ピリミジニル、5-ピリミジニル、6-ピリミジニル、3-ピリダジニル、4-ピリダジニル、2-ピラジニル、2-ピロリル、3-ピロリル、2-イミダゾリル、4-イミダゾリル、5-イミダゾリル、3-ピラゾリル、4-ピラゾリル、イソチアゾリル、イソオキサゾリル、2-チアゾリル、4-チアゾリル、5-チアゾリル、2-オキサゾリル、4-オキサゾリル、5-オキサゾリル、1,2,4-オキサジアゾール-5-イル、1,2,4-トリアゾール-3-イル、1,2,3-トリアゾール-4-イル、テトラゾール-5-イル、ベンズイミダゾール-2-イル、インドール-3-イル、1H-インダゾール-3-イル、1H-ピロロ[2,3-b]ピラジン-2-イル、1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-6-イル、1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-イル、1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-イル、1H-イミダゾ[4,5-b]ピラジン-2-イル、ベンゾピラニル等が挙げられる。該複素環基は、好ましくはピリジル、オキサゾリルまたはチアゾリル基である。

【0009】一般式(I)中、Rで示される炭化水素基および複素環基は、それぞれ置換可能な任意の位置に1~5個、好ましくは1~3個の置換基を有していてもよい。該置換基としては、例えば脂肪族炭化水素基、脂環式炭化水素基、アリール基、芳香族複素環基、非芳香族複素環基、ハロゲン原子、ニトロ基、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよいアシル基、置換されていてもよいヒドロキシル基、置換されていてもよいチオール基、エステル化されていてもよいカルボキシル基、アミジノ基、カルバモイル基、スルファモイル基、スルホ基、シアノ基、アジド基、ニトロソ基が挙げられる。脂肪族炭化水素基としては、炭素数1~15の直鎖

状または分枝状の脂肪族炭化水素基、例えばアルキル基、アルケニル基、アルキニル基等が挙げられる。アルキル基の好適な例としては、炭素数1~10のアルキル基、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec.-ブチル、t.-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、t.-ペンチル、1-エチルプロピル、ヘキシル、イソヘキシル、1,1-ジメチルブチル、2,2-ジメチルブチル、3,3-ジメチルブチル、2-エチルブチル、ヘキシル、ペンチル、オクチル、ノニル、デシルなどが挙げられる。アルケニル基の好適な例としては、炭素数2~10のアルケニル基、例えばビニル、アリル、イソプロベニル、1-プロベニル、2-メチル-1-プロベニル、1-ブテニル、2-ブテニル、3-ブテニル、2-エチル-1-ブテニル、3-メチル-2-ブテニル、1-ペンテニル、2-ペンテニル、3-ペンテニル、4-ペンテニル、4-メチル-3-ペンテニル、1-ヘキセニル、2-ヘキセニル、3-ヘキセニル、4-ヘキセニル、5-ヘキセニルなどが挙げられる。アルキニル基の好適な例としては、炭素数2~10のアルキニル基、例えばエチニル、1-プロピニル、2-プロピニル、1-ブチニル、2-ブチニル、3-ブチニル、1-ペンチニル、2-ペンチニル、3-ペンチニル、4-ペンチニル、1-ヘキシニル、2-ヘキシニル、3-ヘキシニル、4-ヘキシニル、5-ヘキシニルなどが挙げられる。

【0010】脂環式炭化水素基としては、炭素数3~12の飽和または不飽和の脂環式炭化水素基、例えばシクロアルキル基、シクロアルケニル基、シクロアルカジエニル基などが挙げられる。シクロアルキル基の好適な例としては、炭素数3~10のシクロアルキル基、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、ビシクロ[2.2.1]ヘプチル、ビシクロ[2.2.2]オクチル、ビシクロ[3.2.1]オクチル、ビシクロ[3.2.2]ノニル、ビシクロ[3.3.1]ノニル、ビシクロ[4.2.1]ノニル、ビシクロ[4.3.1]デシルなどが挙げられる。シクロアルケニル基の好適な例としては、炭素数3~10のシクロアルケニル基、例えば2-シクロペンテン-1-イル、3-シクロペンテン-1-イル、2-シクロヘキセン-1-イル、3-シクロヘキセン-1-イルなどが挙げられる。シクロアルカジエニル基の好適な例としては、炭素数4~10のシクロアルカジエニル基、例えば2,4-シクロペンタジエン-1-イル、2,4-シクロヘキサジエン-1-イル、2,5-シクロヘキサジエン-1-イルなどが挙げられる。アリール基の好適な例としては、炭素数6~14のアリール基、例えばフェニル、ナフチル(1-ナフチル、2-ナフチル)、アントリル、フェナントリル、アセナフチレニルなどが挙げられる。

【0011】芳香族複素環基の好適な例としては、例え

ばフリル、チエニル、ピロリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、1, 2, 3-オキサジアゾリル、1, 2, 4-オキサジアゾリル、1, 3, 4-オキサジアゾリル、フラザニル、1, 2, 3-チアジアゾリル、1, 2, 4-チアジアゾリル、1, 3, 4-チアジアゾリル、1, 2, 3-トリアゾリル、1, 2, 4-トリアゾリル、テトラゾリル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、トリアジニルなどの芳香族単環式複素環基；例えばベンゾフラニル、イソベンゾフラニル、ベンゾ [b] チエニル、インドリル、イソインドリル、1H-インダゾリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾオキサゾリル、1, 2-ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、1, 2-ベンゾイソチアゾリル、1H-ベンゾトリアゾリル、キノリル、イソキノリル、シンノリニル、キナゾリニル、キノキサリニル、フタラジニル、ナフチリジニル、プリニル、プテリジニル、カルバゾリル、 α -カルボリニル、 β -カルボリニル、 γ -カルボリニル、アクリジニル、フェノキサジニル、フェノチアジニル、フェナジニル、フェノキサチイニル、チアントレニル、フェナトリジニル、フェナトリニル、インドリジニル、ピロロ [1, 2-b] ピリダジニル、ピラゾロ [1, 5-a] ピリジル、イミダゾ [1, 2-a] ピリジル、イミダゾ [1, 5-a] ピリジル、イミダゾ [1, 2-b] ピリダジニル、イミダゾ [1, 2-a] ピリミジニル、1, 2, 4-トリアゾロ [4, 3-a] ピリジル、1, 2, 4-トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジニルなどの芳香族縮合複素環基などが挙げられる。

【0012】非芳香族複素環基の好適な例としては、例えばオキシラニル、アゼチジニル、オキセタニル、チエタニル、ピロリジニル、テトラヒドロフリル、チオラニル、ピペリジル、テトラヒドロピラニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピペラジニル、ピロリジノ、ピペリジノ、モルホリノなどが挙げられる。ハロゲン原子の例としてはフッ素、塩素、臭素およびヨウ素が挙げられる。置換されていてもよいアミノ基において、置換されたアミノ基としては、N-モノ置換アミノ基およびN, N-ジ置換アミノ基が挙げられる。該置換アミノ基としては、例えば C_{1-10} アルキル基、 C_{2-10} アルケニル基、 C_{2-10} アルキニル基、芳香族基、複素環基または C_{1-10} アシル基を、1個または2個置換基として有するアミノ基（例、メチルアミノ、ジメチルアミノ、エチルアミノ、ジエチルアミノ、ジブチルアミノ、ジアリルアミノ、シクロヘキシルアミノ、フェニルアミノ、N-メチル-N-フェニルアミノ、アセチルアミノ、プロピオニルアミノ、ベンゾイルアミノ、ニコチノイルアミノ等）が挙げられる。

【0013】置換されていてもよいアシル基におけるアシル基としては、例えば炭素数1~13のアシル基、例えば炭素数1~10のアルカノイル基、炭素数3~10

のアルケノイル基、炭素数4~10のシクロアルカノイル基、炭素数4~10のシクロアルケノイル基、炭素数6~12の芳香族カルボニル基等が挙げられる。炭素数1~10のアルカノイル基の好適な例としては、例えばホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、バレリル、イソバレリル、ピバロイル、ヘキサノイル、ヘプタノイル、オクタノイルなどが挙げられる。炭素数3~10のアルケノイル基の好適な例としては、例えばアクリロイル、メタクリロイル、クロトノイル、イソクロトノイル等が挙げられる。炭素数4~10のシクロアルカノイル基の好適な例としては、例えばシクロブタンカルボニル、シクロペンタンカルボニル、シクロヘキサンカルボニル、シクロヘプタンカルボニル等が挙げられる。炭素数4~10のシクロアルケノイル基の好適な例としては、例えば2-シクロヘキセンカルボニル等が挙げられる。炭素数6~12の芳香族カルボニル基の好適な例としては、例えばベンゾイル、ナフトイル、ニコチノイル等が挙げられる。置換されたアシル基における置換基としては、例えば炭素数1~3のアルキル基、例えば炭素数1~3のアルコキシ基、ハロゲン原子（例、塩素、フッ素、臭素など）、ニトロ基、ヒドロキシ基、アミノ基等が挙げられる。

【0014】置換されていてもよいヒドロキシ基において、置換されたヒドロキシ基としては、例えばアルコキシ基、シクロアルキルオキシ基、アルケニルオキシ基、シクロアルケニルオキシ基、アラリルオキシ基、アシルオキシ基、アリールオキシ基等が挙げられる。アルコキシ基の好適な例としては、炭素数1~10のアルコキシ基、例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、sec.-ブトキシ、t.-ブトキシ、ペンチルオキシ、イソペンチルオキシ、ネオペンチルオキシ、ヘキシルオキシ、ヘプチルオキシ、ノニルオキシ等が挙げられる。シクロアルキルオキシ基の好適な例としては、炭素数3~10のシクロアルキルオキシ基、例えばシクロブトキシ、シクロペンチルオキシ、シクロヘキシルオキシ等が挙げられる。アルケニルオキシ基の好適な例としては、炭素数2~10のアルケニルオキシ基、例えばアリル (allyl) オキシ、クロチルオキシ、2-ペンテニルオキシ、3-ヘキセニルオキシ等が挙げられる。シクロアルケニルオキシ基の好適な例としては、炭素数3~10のシクロアルケニルオキシ基、例えば2-シクロペンテニルオキシ、2-シクロヘキセニルオキシ等が挙げられる。アラリルオキシ基の好適な例としては、炭素数7~10のアラリルオキシ基、例えばフェニル- C_{1-4} アルキルオキシ

（例、ベンジルオキシ、フェネチルオキシなど）等が挙げられる。アシルオキシ基の好適な例としては、炭素数2~13のアシルオキシ基、さらに好ましくは炭素数2~4のアルカノイルオキシ基（例、アセチルオキシ、プロピオニルオキシ、ブチリルオキシ、イソブチリルオキシ

シなど)等が挙げられる。アリールオキシ基の好適な例としては、炭素数 6～14 のアリールオキシ基、例えばフェノキシ、ナフチルオキシ等が挙げられる。該アリールオキシ基は、1 ないし 2 個の置換基を有していてもよく、このような置換基としては、例えばハロゲン原子(例、塩素、フッ素、臭素など)等が挙げられる。置換されたアリールオキシ基としては、例えば 4-クロロフェノキシ等が挙げられる。

【0015】置換されていてもよいチオール基において、置換されたチオール基としては、例えばアルキルチオ基、シクロアルキルチオ基、アルケニルチオ基、シクロアルケニルチオ基、アラルキルチオ基、アシルチオ基、アリールチオ基などが挙げられる。アルキルチオ基の好適な例としては、炭素数 1～10 のアルキルチオ基、例えばメチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオ、イソブチルチオ、sec. ブチルチオ、t. ブチルチオ、ペンチルチオ、イソペンチルチオ、ネオペンチルチオ、ヘキシルチオ、ヘプチルチオ、ノニルチオ等が挙げられる。シクロアルキルチオ基の好適な例としては、炭素数 3～10 のシクロアルキルチオ基、例えばシクロブチルチオ、シクロペンチルチオ、シクロヘキシルチオ等が挙げられる。アルケニルチオ基の好適な例としては、炭素数 2～10 のアルケニルチオ基、例えばアリル (allyl) チオ、クロチルチオ、2-ペンテニルチオ、3-ヘキセニルチオ等が挙げられる。シクロアルケニルチオ基の好適な例としては、炭素数 3～10 のシクロアルケニルチオ基、例えば 2-シクロペンテニルチオ、2-シクロヘキセニルチオ等が挙げられる。アラルキルチオ基の好適な例としては、炭素数 7～10 のアラルキルチオ基、例えばフェニル-C₁₋₄アルキルチオ(例、ベンジルチオ、フェネチルチオなど)等が挙げられる。アシルチオ基の好適な例としては、炭素数 2～13 のアシルチオ基、さらに好ましくは炭素数 2～4 のアルカノイルチオ基(例、アセチルチオ、プロピオニルチオ、ブチリルチオ、イソブチリルチオなど)等が挙げられる。アリールチオ基の好適な例としては、炭素数 6～14 のアリールチオ基、例えばフェニルチオ、ナフチルチオ等が挙げられる。該アリールチオ基は、1 ないし 2 個の置換基を有していてもよく、このような置換基としては、例えばハロゲン原子(例、塩素、フッ素、臭素など)等が挙げられる。置換されたアリールチオ基としては、例えば 4-クロロフェニルチオ等が挙げられる。

【0016】エステル化されていてもよいカルボキシ基としては、例えばアルコキシカルボニル基、アラルキルオキシカルボニル基、アリールオキシカルボニル基等が挙げられる。アルコキシカルボニル基の好適な例としては、炭素数 2～5 のアルコキシカルボニル基、例えばメトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル等が挙げられる。アラ

ルキルオキシカルボニル基の好適な例としては、炭素数 8～10 のアラルキルオキシカルボニル基、例えばベンジルオキシカルボニル等が挙げられる。アリールオキシカルボニル基の好適な例としては、炭素数 7～15 のアリールオキシカルボニル基、例えばフェノキシカルボニル、p-トリルオキシカルボニル等が挙げられる。R で示される炭化水素基および複素環基における置換基は、好ましくは炭素数 1～10 のアルキル基、芳香族複素環基、炭素数 6～14 のアリール基であり、さらに好ましくは C₁₋₃アルキル、フリル、チエニル、フェニル、ナフチルである。

【0017】一般式 (I) 中、R で示される炭化水素基および複素環基上の置換基は、それらが脂環式炭化水素基、アリール基、芳香族複素環基または非芳香族複素環基であるときはさらにそれぞれ適当な置換基を 1 個以上、好ましくは 1～3 個有していてもよく、このような置換基としては、例えば炭素数 1～6 のアルキル基、炭素数 2～6 のアルケニル基、炭素数 2～6 のアルキニル基、炭素数 3～7 のシクロアルキル基、炭素数 6～14 のアリール基、芳香族複素環基(例、チエニル、フリル、ピリジル、オキサゾリル、チアゾリルなど)、非芳香族複素環基(例、テトラヒドロフリル、モルホリノ、ピペリジノ、ピロリジノ、ピペラジノなど)、炭素数 7～9 のアラルキル基、アミノ基、N-モノ-C₁₋₄アルキルアミノ基、N, N-ジ-C₁₋₄アルキルアミノ基、炭素数 2～8 のアシルアミノ基(例、アセチルアミノ、プロピオニルアミノ、ベンゾイルアミノなど)、アミノ基、炭素数 2～8 のアシル基(例、炭素数 2～8 のアルカノイル基など)、カルバモイル基、N-モノ-C₁₋₄アルキルカルバモイル基、N, N-ジ-C₁₋₄アルキルカルバモイル基、スルファモイル基、N-モノ-C₁₋₄アルキルスルファモイル基、N, N-ジ-C₁₋₄アルキルスルファモイル基、カルボキシ基、炭素数 2～8 のアルコキシカルボニル基、ヒドロキシ基、炭素数 1～4 のアルコキシ基、炭素数 2～5 のアルケニルオキシ基、炭素数 3～7 のシクロアルキルオキシ基、炭素数 7～9 のアラルキルオキシ基、炭素数 6～14 のアリールオキシ基、メルカプト基、炭素数 1～4 のアルキルチオ基、炭素数 7～9 のアラルキルチオ基、炭素数 6～14 のアリールチオ基、スルホ基、シアノ基、アジド基、ニトロ基、ニトロソ基、ハロゲン原子などが挙げられる。一般式 (I) 中、R は、好ましくは置換されていてもよい複素環基である。R は、さらに好ましくは C₁₋₃アルキル、フリル、チエニル、フェニルおよびナフチルから選ばれる 1 ないし 3 個の置換基を有していてもよいピリジル、オキサゾリルまたはチアゾリル基である。

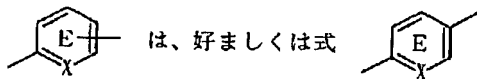
【0018】また、一般式 (II) の R' は、m および n が 0 ; X が CH ; A が結合手 ; Q が硫黄原子 ; R¹, L および M が水素原子 ; かつ環 E がさらに置換基を有しないとき、R' はベンゾピラニル基でないという点を除

き、上記一般式 (I) の R と同意義を有する。

【0019】一般式 (I) および (II) 中、Y は、 $-C$
 $O-$ 、 $-CH(OH)-$ または $-NR^3-$ (ただし R^3 は
 置換されていてもよいアルキル基を示す。) を示すが、
 $-CH(OH)-$ または $-NR^3-$ が好ましい。ここに
 おいて、 R^3 で示される置換されていてもよいアルキル
 基におけるアルキル基としては、炭素数 1~4 のアルキ
 ル基、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピ
 ル、ブチル、イソブチル、sec. -ブチル、t. -ブチルな
 どが挙げられる。また、置換基としては、例えばハロゲ
 ン原子 (例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素)、炭素数 1
 ~4 のアルコキシ基 (例、メトキシ、エトキシ、プロポ
 キシ、ブトキシ、イソブトキシ、sec. -ブトキシ、t. -
 ブトキシなど)、ヒドロキシル基、ニトロ基、炭素数 1
 ~4 のアシル基 (例、ホルミル、アセチル、プロピオニ
 ルなど) などが挙げられる。m は、0 または 1 を示す
 が、好ましくは 0 である。n は、0、1 または 2 を示す
 が、好ましくは 0 または 1 である。X は、CH または N
 を示すが、好ましくは CH である。

【0020】一般式 (I) および (II) 中、A は、結合
 手または炭素数 1~7 の 2 価の脂肪族炭化水素基を示
 す。該脂肪族炭化水素基は、直鎖状または分枝状のい
 ずれでもよく、また飽和または不飽和のいずれでもよい。
 その具体例としては、例えば $-CH_2-$ 、 $-CH(C$
 $H_3)-$ 、 $-(CH_2)_2-$ 、 $-CH(C_2H_5)-$ 、 $-$
 $(CH_2)_3-$ 、 $-(CH_2)_4-$ 、 $-(CH_2)_5-$ 、 $-$
 $(CH_2)_6-$ 、 $-(CH_2)_7-$ などの飽和のもの、例え
 ば $-CH=CH-$ 、 $-C(CH_3)=CH-$ 、 $-CH=$
 $CH-CH_2-$ 、 $-C(C_2H_5)=CH-$ 、 $-CH_2-C$
 $H=CH-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-CH=CH-C$
 H_2- 、 $-CH=CH-CH=CH-CH_2-$ 、 $-CH=$
 $CH-CH=CH-CH=CH-CH_2-$ などの不飽和
 のものが挙げられる。A は、好ましくは結合手または炭
 素数 1~4 の 2 価の脂肪族炭化水素基であり、該脂肪族
 炭化水素基は、さらに飽和であることが好ましい。A
 は、さらに好ましくは結合手または $-(CH_2)_2-$ であ
 る。 R^1 で示されるアルキル基としては、前記した R^3 に
 おけるアルキル基と同様のものが用いられる。 R^1 は、
 好ましくは水素原子である。

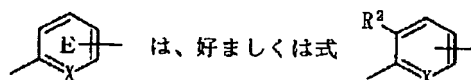
【0021】一般式 (I) および (II) 中、部分構造式 40
 【化 11】



〔式中、各記号は前記と同意義を示す。〕を示す。ま
 た、環 E は、置換可能な任意の位置に、さらに 1 ないし
 4 個の置換基を有していてもよい。このような置換基と
 しては、アルキル基、置換されていてもよいヒドロキ
 シル基、ハロゲン原子、置換されていてもよいアシル基、
 および置換されていてもよいアミノ基が挙げられる。こ

れらは、いずれも前述の R で示される炭化水素基および
 複素環基の置換基として述べたものと同様のものが用い
 られる。

【0022】環 E、すなわち部分構造式
 【化 12】

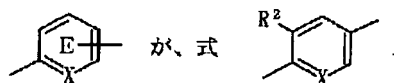


〔式中、 R^2 は、水素原子、アルキル基、置換されてい
 てもよいヒドロキシル基、ハロゲン原子、置換されてい
 てもよいアシル基、ニトロ基または置換されていてもよ
 いアミノ基を示す。〕を示す。 R^2 で示されるアルキル
 基、置換されていてもよいヒドロキシル基、ハロゲン原
 子、置換されていてもよいアシル基、および置換されて
 いてもよいアミノ基としては、いずれも前述の R で示さ
 れる炭化水素基および複素環基の置換基として述べたも
 のと同様のものが挙げられる。 R^2 は、好ましくは水素
 原子、置換されていてもよいヒドロキシル基またはハロ
 ゲン原子である。 R^2 は、さらに好ましくは水素原子ま
 たは置換されていてもよいヒドロキシル基であり、特に
 好ましくは水素原子または炭素数 1~4 のアルコキシ基
 である。

【0023】一般式 (I) および (II) 中、L および M
 は、水素原子あるいは互いに結合して結合手を示すが、
 好ましくは水素原子である。ここで、L と M が互いに結
 合して結合手を形成する化合物には、アゾリジンジオン
 環の 5 位の二重結合に関し、(E) 体および (Z) 体が
 存在する。また、L および M がそれぞれ水素原子を示す
 化合物には、アゾリジンジオン環の 5 位の不斉炭素によ
 る (R) -体および (S) -体の光学異性体が存在し、
 該化合物は、これら (R) -体および (S) -体の光学
 活性体およびラセミ体を含む。

【0024】一般式 (I) または (II) で表される化合
 物の好ましい例としては、例えば、R または R' が C
 $_{1-3}$ アルキル、フリル、チエニル、フェニルおよびナフ
 チルから選ばれる 1 ないし 3 個の置換基を有していても
 よいピリジル、オキサゾリルまたはチアゾリル基；m が
 0；n が 0 または 1；X が CH；A が結合手または $-($
 $CH_2)_2-$ ； R^1 が水素原子；環 E すなわち部分構造
 式

【化 13】



かつ R^2 が水素原子または C_{1-4} アルコキシ基；L および
 M が水素原子である化合物が挙げられる。

【0025】一般式 (I) で示される化合物の好適な例
 としては、例えば

① 5 - [4 - [2 - (3 - エチル - 2 - ピリジル) エト
 キシ] ベンジル] - 2, 4 - チアゾリジンジオン、5 -

〔4-〔2-〔4-エチル-2-ピリジル〕エトキシ〕ベンジル〕-2,4-チアゾリジンジオン、5-〔4-〔2-〔5-エチル-2-ピリジル〕エトキシ〕ベンジル〕-2,4-チアゾリジンジオン（一般名：ピオグリタゾン）、および5-〔4-〔2-〔6-エチル-2-ピリジル〕エトキシ〕ベンジル〕-2,4-チアゾリジンジオンの一般式(III)で示される化合物；

②(R)-(+)-5-〔3-〔4-〔2-〔2-フリル〕-5-メチル-4-オキサゾリルメトキシ〕-3-メトキシフェニル〕プロピル〕-2,4-オキサゾリジンジオン；および

③5-〔〔4-〔〔3,4-ジヒドロ-6-ヒドロキシン-2,5,7,8-テトラメチル-2H-1-ベンゾピラン-2-イル〕メトキシ〕フェニル〕メチル〕-2,4-チアゾリジンジオン（一般名：トログリタゾン/CSS-045）などが挙げられる。一般式(I)で示される化合物は、特に好ましくはピオグリタゾンである。

【0026】一般式(II)で示される化合物は、好ましくは一般式(III)で示される化合物および(R)-(+)-5-〔3-〔4-〔2-〔2-フリル〕-5-メチル-4-オキサゾリルメトキシ〕-3-メトキシフェニル〕プロピル〕-2,4-オキサゾリジンジオンであり、さらに好ましくはピオグリタゾンである。

【0027】一般式(I)および(II)で示される化合物の薬理的に許容し得る塩としては、例えば無機塩基との塩、有機塩基との塩、無機酸との塩、有機酸との塩、塩基性または酸性アミノ酸との塩などが挙げられる。無機塩基との塩の好適な例としては、例えばナトリウム、カリウムなどのアルカリ金属、カルシウム、マグネシウムなどのアルカリ土類金属、ならびにアルミニウム、アンモニウムなどとの塩が挙げられる。有機塩基との塩の好適な例としては、例えばトリメチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン、ピコリン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、ジシクロヘキシルアミン、N,N-ジベンジルエチレンジアミンなどとの塩が挙げられる。無機酸との塩の好適な例としては、例えば塩酸、臭化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸などとの塩が挙げられる。有機酸との塩の好適な例としては、例えば酢酸、トリフルオロ酢酸、フマル酸、シュウ酸、酒石酸、マレイン酸、クエン酸、コハク酸、リンゴ酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸などとの塩が挙げられる。塩基性アミノ酸との塩の好適な例としては、例えばアルギニン、リジン、オルニチンなどとの塩が挙げられ、酸性アミノ酸との塩の好適な例としては、例えばアスパラギン酸、グルタミン酸などとの塩が挙げられる。前記した一般式(III)で示される化合物の薬理的に許容し得る塩は、好ましくは無機酸との塩であり、さらに好ましくは塩酸との塩である。特にピオグリタゾンは塩酸塩として用いることが好ましい。

【0028】一般式(I)または(II)で示される化合物またはその薬理的に許容し得る塩は、例えば特開昭55-22636(EP-A 8203)、特開昭60-208980(EP-A 155845)、特開昭61-286376(EP-A 208420)、特開昭61-85372(EP-A 177353)、特開昭61-267580(EP-A 193256)、特開平5-86057(WO 92/18501)、特開平7-82269(EP-A 605228)、特開平7-101945(EP-A 612743)、EP-A-643050、EP-A-710659等に記載の方法あるいはそれに準ずる方法により製造することができる。

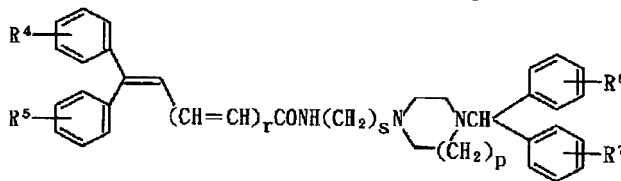
【0029】本発明に用いられるインスリン感受性増強剤としては、上記した以外に、さらに例えば5-

〔〔3,4-ジヒドロ-2-(フェニルメチル)-2H-1-ベンゾピラン-6-イル〕メチル〕-2,4-チアゾリジンジオン（一般名：エングリタゾン）またはそのナトリウム塩；5-〔〔4-〔3-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)-1-オキソプロピル〕フェニル〕メチル〕-2,4-チアゾリジンジオン（一般名：ダルグリタゾン/CP-86325）またはそのナトリウム塩；5-〔2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリルメチル)ベンゾフラン-5-イルメチル〕-2,4-オキサゾリジンジオン(CP-92768)；5-(2-ナフタレニルスルフォニル)-2,4-チアゾリジンジオン(AY-31637)；4-〔(2-ナフタレニル)メチル〕-3H-1,2,3,5-オキサチアジアゾール-2-オキシド(AY-30711)；および5-〔〔4-〔2-(メチル-2-ピリジニルアミノ)エトキシ〕フェニル〕メチル〕-2,4-チアゾリジンジオン(BRL-49653)なども挙げられる。

【0030】本発明において、前述のインスリン感受性増強剤と組み合わせて用いられる薬剤としては、 α -グルコシダーゼ阻害剤、アルドース還元酵素阻害剤、ピグアナイド剤、スタチン系化合物、スクアレン合成阻害剤、フィブラート系化合物、LDL異化促進剤およびアンジオテンシン変換酵素阻害剤が挙げられる。 α -グルコシダーゼ阻害剤は、アミラーゼ、マルターゼ、 α -デキストリナーゼ、スクラーゼなどの消化酵素を阻害して、澱粉や蔗糖の消化を遅延させる作用を有する薬剤である。該 α -グルコシダーゼ阻害剤の具体例としては、例えばアカルボース、N-(1,3-ジヒドロキシ-2-プロピル)バリオールアミン（一般名：ボグリボース）、およびミグリトールなどが挙げられ、なかでもボグリボースが好ましい。アルドース還元酵素阻害剤は、ポリオール経路の最初のステップの律速酵素を阻害することにより糖尿病性合併症を阻止する薬剤である。糖尿病の高血糖状態では、このポリオール経路を介したグル

コースの代謝が亢進し、その結果生成したソルビトールが細胞内に過剰に蓄積して種々の組織障害をきたし、糖尿病性の神経障害、網膜症、腎症などの合併症が発症すると考えられている。アルドース還元酵素阻害剤の具体例としては、例えばトルレスタット；エパルレスタット；3, 4-ジヒドロ-2, 8-ジイソプロピル-3-チオキソ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-4-酢酸；2, 7-ジフルオロスピロ（9H-フルオレン-9, 4'-イミダゾリジン）-2', 5'-ジオン（一般名：イミレスタット）；3-〔（4-ブロモ-2-フルオロフェニル）メチル〕-7-クロロ-3, 4-ジヒドロ-2, 4-ジオキソ-1（2H）-キナゾリン酢酸（一般名：ゼナレスタット）；6-フルオロ-2, 3-ジヒドロ-2', 5'-ジオキソスピロ〔4H-1-ベンゾピラン-4, 4'-イミダゾリジン〕-2-カルボキサミド（SNK-860）；ゾボルレスタット；ソルビニル；および1-〔（3-プロモ-2-ベンゾフラニル）スルフォニル〕-2, 4-イミダゾリジンジオン（M-16209）などが挙げられる。ビグアナイド剤は、嫌気性解糖促進作用、抹消でのインスリン作用増強、腸管からのグルコース吸収抑制、肝糖新生の抑制、脂肪酸酸化阻害などの作用を有する薬剤である。該ビグアナイド剤の具体例としては、例えばフェンホルミン、メトホルミン、ブホルミンなどが挙げられる。

【0031】スタチン系化合物は、ヒドロキシメチルグルタリルCoA（HMG-CoA）リダクターゼを阻害



〔式中、 R^4 、 R^5 、 R^6 および R^7 は同一もしくは異なって水素原子、ハロゲン原子、低級アルキル基または低級アルコキシ基を示し、 r は 0~2 を示し、 s は 2~4 を示し、 p は 1~2 を示す。〕で表される化合物またはその塩、具体的には N-〔2-〔4-ビス（4-フルオロフェニル）メチル-1-ピペラジニル〕エチル〕-7, 7-ジフェニル-2, 4, 6-ヘプタトリエン酸アミド等

【0032】アンジオテンシン変換酵素阻害剤は、アンジオテンシン変換酵素を阻害することにより、血圧を低下させると同時に糖尿病患者において部分的に血糖を低

することにより、血中コレステロールを低下させる薬剤である。該スタチン系化合物の具体例としては、例えばプラバスタチンおよびそのナトリウム塩、シンバスタチン、ロバスタチン、アトルバスタチン、フルバスタチンなどが挙げられる。スクアレン合成阻害剤は、スクアレン合成を阻害することにより、血中コレステロールを低下させる薬剤である。該スクアレン合成阻害剤の具体例としては、例えば（S）- α -〔ビス（2, 2-ジメチル-1-オキソプロポキシ）メトキシ〕ホスフィニル-3-フェノキシベンゼンブタンスルホン酸モノカリウム塩（BMS-188494）などが挙げられる。フィブラート系化合物は、肝臓でのトリグリセリド合成および分泌を抑制し、リポタンパク質リパーゼを活性化することにより、血中トリグリセリドを低下させる薬剤である。該フィブラート系化合物の具体例としては、例えばベザフィブラート、ベクロブラート、ピニフィブラート、シプロフィブラート、クリノフィブラート、クロフィブラート、クロフィブリン酸、エトフィブラート、フェノフィブラート、ゲムフィブログル、ニコフィブラート、ピリフィブラート、ロニフィブラート、シムフィブラート、テオフィブラートなどが挙げられる。LDL 異化促進剤は、LDL（低密度リポタンパク質）受容体を増加することにより血中コレステロールを低下させる薬剤である。該 LDL 異化促進剤の具体例としては、例えば特開平 7-316144 に記載された一般式

【化 1 4】

低下させる薬剤である。該アンジオテンシン変換酵素阻害剤の具体例としては、例えばカプトプリル、エナラプリル、アラセプリル、デラプリル、ラミプリル、リジノプリル、イミダプリル、ベナゼプリル、セロナプリル、シラザプリル、エナラプリラート、フォシノプリル、モベルトプリル、ベリンドプリル、キナプリル、スピラプリル、テモカプリル、トランドラプリルなどが挙げられる。本発明において、特にインスリン感受性増強剤と α -グルコシダーゼ阻害剤とを組み合わせる医薬が好ましい。ここにおいて、インスリン感受性増強剤は、特に好ましくはピオグリタゾンであり、 α -グルコシダーゼ阻害剤は、特に好ましくはボグリボースである。

【0033】本発明において、一般式（II）で示される化合物またはその薬理学的に許容しうる塩と組み合わせる薬剤としては、インスリン分泌促進剤および／またはインスリン製剤が挙げられる。インスリン分泌促進剤は、膵B細胞からのインスリン分泌促進作用を有する薬剤である。該インスリン分泌促進剤としては、

例えばスルフォニル尿素剤 (SU剤) が挙げられる。該スルフォニル尿素剤 (SU剤) は、細胞膜のSU剤受容体を介してインスリン分泌シグナルを伝達し、膵B細胞からのインスリン分泌を促進する薬剤である。SU剤の具体例としては、例えばトルブタミド；クロロプロバミド；トラザミド；アセトヘキサミド；4-クロロ-N-〔(1-ピロリジニルアミノ)カルボニル]-ベンゼンスルフォンアミド (一般名：グリクロピラミド) およびそのアンモニウム塩；グリベンクラミド (グリブリド)；グリクラジド；1-ブチル-3-メタニルウレア；カルブタミド；グリボルヌリド；グリビジド；グリキドン；グリソキセピド；グリブチアゾール；グリブゾール；グリヘキサミド；グリミジン；グリピナミド；フェンブタミド；およびトルシクラミドなどが挙げられる。その他、インスリン分泌促進剤としては、例えばN-〔〔4-(1-メチルエチル)シクロヘキシル〕カルボニル]-D-フェニルアラニン (AY-4166)；(2S)-2-ベンジル-3-(シス-ヘキサヒドロ-2-イソインドリニルカルボニル)プロピオン酸カルシウム 2水和物 (KAD-1229)；およびグリメピリド (Hoe 490) 等が挙げられる。インスリン分泌促進剤は、特に好ましくはグリベンクラミドである。インスリン製剤としては、例えばウシ、ブタの膵臓から抽出された動物インスリン製剤、大腸菌、イーストを用い、遺伝子工学的に合成したヒトインスリン製剤などが挙げられる。インスリン製剤には、速効型、二相性、中間型、持続型など種々のものが含まれるが、これらは患者の病態により選択投与することができる。

【0034】本発明において、特に一般式 (II) で示される化合物またはその薬理学的に許容しうる塩とインスリン分泌促進剤とを組み合わせる医薬が好ましい。ここにおいて、一般式 (II) で示される化合物またはその薬理学的に許容しうる塩は、特に好ましくはピオグリタゾンであり、インスリン分泌促進剤は、特に好ましくはグリベンクラミドである。

【0035】本発明の、インスリン感受性増強剤と α -グルコシダーゼ阻害剤、アルドース還元酵素阻害剤、ビッグアナイド剤、スタチン系化合物、スクアレン合成阻害剤、フィブラート系化合物、LDL異化促進剤およびアンジオテンシン変換酵素阻害剤の少なくとも一種とを組み合わせる医薬；および一般式 (II) で示される化合物またはその薬理学的に許容しうる塩とインスリン分泌促進剤および/またはインスリン製剤とを組み合わせる医薬は、これらの有効成分を別々にあるいは同時に、生理学的に許容されうる担体、賦形剤、結合剤、希釈剤などと混合し、医薬組成物として経口または非経口的に投与することができる。このとき有効成分を別々に製剤化した場合、別々に製剤化したものを使用時に希釈剤などを用いて混合して投与することができるが、別々に製剤化したものを、別々に、同時に、または時間差を

において同一対象に投与してもよい。上記医薬組成物としては、経口剤として、例えば顆粒剤、散剤、錠剤、カプセル剤、シロップ剤、乳剤、懸濁剤等、非経口剤として、例えば注射剤 (例、皮下注射剤、静脈内注射剤、筋肉内注射剤、腹腔内注射剤等)、点滴剤、外用剤 (例、経鼻投与製剤、経皮製剤、軟膏剤等)、坐剤 (例、直腸坐剤、膣坐剤等) 等が挙げられる。これらの製剤は、製剤工程において通常一般に用いられる自体公知の方法により製造することができる。以下に、製剤の具体的な製造法について詳述する。

【0036】経口剤は、有効成分に、例えば賦形剤

(例、乳糖、白糖、デンプン、マンニトールなど)、崩壊剤 (例、炭酸カルシウム、カルボキシメチルセルロースカルシウムなど)、結合剤 (例、 α 化デンプン、アラビアゴム、カルボキシメチルセルロース、ポリビニールピロリドン、ヒドロキシプロピルセルロースなど) または滑沢剤 (例、タルク、ステアリン酸マグネシウム、ポリエチレングリコール6000など) などを添加して圧縮成形し、次いで必要により、味のマスキング、腸溶性あるいは持続性の目的のため自体公知の方法でコーティングすることにより製造される。ここにおいて、コーティング剤としては、例えばエチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ポリオキシエチレングリコール、セルロースアセテートフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレートおよびオイドラギット (ローム社製、ドイツ、メタアクリル酸・アクリル酸共重合体) などが用いられる。

【0037】注射剤は、有効成分を分散剤 (例、ツイーン (Tween) 80 (アトラスパウダー社製、米国)、HCO 60 (日光ケミカルズ製)、ポリエチレングリコール、カルボキシメチルセルロース、アルギン酸ナトリウムなど)、保存剤 (例、メチルパラベン、プロピルパラベン、ベンジルアルコール、クロロブタノール、フェノールなど)、等張化剤 (例、塩化ナトリウム、グリセリン、ソルビトール、ブドウ糖、転化糖など) などと共に水性溶剤 (例、蒸留水、生理的食塩水、リンゲル液等) あるいは油性溶剤 (例、オリーブ油、ゴマ油、綿実油、コーン油などの植物油、プロピレングリコール等) などに溶解、懸濁あるいは乳化することにより製造される。この際、所望により溶解補助剤 (例、サリチル酸ナトリウム、酢酸ナトリウム等)、安定剤 (例、ヒト血清アルブミン等)、無痛化剤 (例、塩化ベンザルコニウム、塩酸プロカイン等) 等の添加物を用いてもよい。

【0038】外用剤は、有効成分を固状、半固状または液状の組成物とすることにより製造される。例えば、上記固状の組成物は、有効成分をそのまま、あるいは賦形剤 (例、ラクトース、マンニトール、デンプン、微結晶セルロース、白糖など)、増粘剤 (例、天然ガム類、セルロース誘導体、アクリル酸重合体など) などを添加、混合して粉状とすることにより製造される。上記液状の

組成物は、注射剤の場合とほとんど同様にして製造される。半固状の組成物は、水性または油性のゲル剤、あるいは軟骨状のものがよい。また、これらの組成物は、いずれも pH 調節剤（例、炭酸、リン酸、クエン酸、塩酸、水酸化ナトリウムなど）、防腐剤（例、パラオキシ安息香酸エステル類、クロロブタノール、塩化ベンザルコニウムなど）などを含んでいてもよい。坐剤は、有効成分を油性または水性の固状、半固状あるいは液状の組成物とすることにより製造される。該組成物に用いる油性基剤としては、例えば高級脂肪酸のグリセリド〔例、カカオ脂、ウイテプソル類（ダイナマイトノーベル社製）など〕、中級脂肪酸〔例、ミグリオール類（ダイナマイトノーベル社製）など〕、あるいは植物油（例、ゴマ油、大豆油、綿実油など）などが挙げられる。水性基剤としては、例えばポリエチレングリコール類、プロピレングリコールなどが挙げられる。また、水性ゲル基剤としては、例えば天然ガム類、セルロース誘導体、ビニール重合体、アクリル酸重合体などが挙げられる。

【0039】本発明の医薬は、毒性も低く、哺乳動物（例、ヒト、マウス、ラット、ウサギ、イヌ、ネコ、ウシ、ウマ、ブタ、サル等）に対し、安全に用いられる。本発明の医薬の投与量は、個々の薬剤の投与量に準ずればよく、投与対象、投与対象の年齢および体重、症状、投与時間、剤形、投与方法、薬剤の組み合わせ等により、適宜選択することができる。例えばインスリン感受性増強剤は、成人 1 人当たり経口投与の場合、臨床用量である 0.01～10mg/kg 体重（好ましくは 0.05～10mg/kg 体重、さらに好ましくは 0.05～5mg/kg 体重）、非経口的に投与する場合は 0.005～10mg/kg 体重（好ましくは 0.01～10mg/kg 体重、さらに好ましくは 0.01～1mg/kg 体重）の範囲で選択でき、それらと組み合わせて用いる他の作用機序を有する薬剤も、それぞれ臨床上用いられる用量を基準として適宜選択することができる。投与回数は、一日 1～3 回が適当である。

【0040】本発明の医薬において、薬剤の配合比は、

カプセル剤

(1) 塩酸ピオグリタゾン	30mg
(2) ボグリボース	0.2mg
(3) ラクトース	60mg
(4) 微結晶セルロース	79.8mg
(5) ステアリン酸マグネシウム	10mg

計 180mg

(1), (2), (3), (4) の各全量および (5) の 1/2 量をよく混和したのち、常法により顆粒化し、これに残りの (5) を加えて混和し、全体をゼラチン・ハードカプセル

錠 剤

(1) 塩酸ピオグリタゾン	10mg
(2) グリベンクラミド	1.25mg
(3) ラクトース	86.25mg

投与対象、投与対象の年齢および体重、症状、投与時間、剤形、投与方法、薬剤の組み合わせ等により、適宜選択することができる。例えばヒトに対し、インスリン感受性増強剤である一般式 (I) で示される化合物またはその薬理学的に許容しうる塩（例、ピオグリタゾン）と α -グルコシダーゼ阻害剤であるボグリボースとを組み合わせ用いる場合、該化合物またはその薬理学的に許容し得る塩 1 重量部に対し、ボグリボースを通常 0.0001～0.2 重量部程度、好ましくは 0.001～0.02 重量部程度用いればよい。また、例えばヒトに対し、一般式 (II) で示される化合物またはその薬理学的に許容し得る塩とインスリン分泌促進剤であるグリベンクラミドとを組み合わせ用いる場合、該化合物またはその薬理学的に許容し得る塩 1 重量部に対し、グリベンクラミドを通常 0.002～5 重量部程度、好ましくは 0.025～0.5 重量部程度用いればよい。本発明の医薬は、各薬剤の単独投与に比べて著しい増強効果を有する。例えば、遺伝性肥満糖尿病ウイスター・ファティー (Wistar fatty) ラットにおいて、2 種の薬剤をそれぞれ単独投与した場合に比較し、これらを併用投与すると高血糖あるいは耐糖能低下の著明な改善がみられた。したがって、本発明の医薬は、薬剤の単独投与より一層効果的に糖尿病時の血糖を低下させ、糖尿病性合併症の予防あるいは治療に適用しうる。また、本発明の医薬は、各薬剤の単独投与の場合と比較した場合、少量を使用することにより十分な効果が得られることから、薬剤の有する副作用（例、下痢等の消化器障害など）を軽減することができる。

【0041】

【発明の実施の形態】

【実施例】以下に、実施例および実験例を挙げて本発明をさらに具体的に説明するが、本発明はこれらにより限定されるべきものではない。本発明の医薬は、例えば次のような処方によって製造することができる。

実施例 1

【0042】実施例 2

(4) コーンスターチ	2 0 mg
(5) ポリエチレングリコール	2. 5 mg
(6) ヒドロキシプロピルセルロース	4 mg
(7) カルメロースカルシウム	5. 5 mg
(8) ステアリン酸マグネシウム	0. 5 mg

1 錠 1 3 0 mg

(1), (2), (3), (4), (5)の各全量、(6), (7)の各2/3量および(8)の1/2量をよく混和後、常法により顆粒化する。残りの(6), (7)および(8)をこの顆粒に加えてよく混和し、打錠機で圧縮成形する。成人の

場合、この錠剤3錠を日1回ないし3回に分けて服用する。

実施例3

カプセル剤

(1) 塩酸ピオグリタゾン	1 0 mg
(2) エバルレスタット	5 0 mg
(3) ラクトース	5 5 mg
(4) 微結晶セルロース	5 5 mg
(5) ステアリン酸マグネシウム	1 0 mg

計 1 8 0 mg

(1), (2), (3), (4)の各全量および(5)の1/2量をよく混和し、常法により顆粒化して、これに残りの(5)を加えて、全体をゼラチンカプセルに封入する。成人の場合、このカプセル3個を日1~3回に服用する。

いは α -グルコシダーゼ阻害剤、ボグリボース(0. 3 1 mg/kg体重/日、5 ppm の割合で市販飼料に混合して投与)をそれぞれ単独あるいは両薬剤を併用して1 4 日間投与した。ついでラットの尾静脈から血液を採取し、血漿グルコース及びヘモグロビンA₁を酵素法(アンコール ケミカルシステム ベーカー社)及び市販のキット(NC-ROPET、日本ケミファ社)によって測定した。その結果を、各群(N=5~6)の平均±標準偏差で表わし、ダンネット試験(Dunnett's test)で比較検定して〔表1〕に示した。また、危険率1%未満を有意とした。

【0 0 4 3】実験例1

遺伝性肥満糖尿病ウイスター・ファティー(Wistar fatty)ラットにおける塩酸ピオグリタゾンと α -グルコシダーゼ阻害剤との併用効果

各群5~6匹からなる1 4~1 9週齢の雄性ウイスター・ファティー(Wistar fatty)ラットを4群に分け、塩酸ピオグリタゾン(1 mg/kg体重/日、経口投与)ある

【表1】

グループ	血漿グルコース (mg/dl)	ヘモグロビンA ₁ (%)
対 照	3 4 5 ± 2 9	5. 7 ± 0. 4
ピオグリタゾン	2 1 5 ± 5 0*	5. 2 ± 0. 3
ボグリボース	3 2 6 ± 4 6	6. 0 ± 0. 6
ピオグリタゾン+ボグリボース	1 1 4 ± 2 3*	4. 5 ± 0. 4*

*: P < 0. 0 1 v s 対照群

〔表1〕から明らかなように、血漿グルコース及びヘモグロビンA₁は、ピオグリタゾンまたはボグリボースの単独投与よりも、併用投与により著しく低下した。

【0 0 4 4】実験例2

遺伝性肥満糖尿病ウイスター・ファティー(Wistar fatty)ラットにおける塩酸ピオグリタゾンとインスリン分泌促進剤との併用効果

各群5匹からなる1 3~1 4週齢の雄性ウイスター・ファティー(Wistar fatty)ラットを4群に分け、塩酸ピオグリタゾン(3 mg/kg/日、経口投与)あるいはインスリン分泌促進剤、グリベンクラミド(3 mg/kg/日、経口投与)をそれぞれ単独あるいは併用して7日間投与

した後、一晩絶食し、経口ブドウ糖負荷試験(2 g/kg/5 mlのブドウ糖を経口投与)を行った。ブドウ糖負荷前および1 2 0, 2 4 0分後にラットの尾静脈から血液を採取し、血漿グルコースを酵素法(アンコール ケミカルシステム ベーカー社)によって測定した。その結果を、各群(N=5)の平均±標準偏差で表わし、ダンネット試験(Dunnett's test)で比較検定して〔表2〕に示した。

【表2】

ゲループ	血漿グルコース (mg/dl)		
	0	120	240分
対 照	119± 9	241±58	137±10
ピオグリタゾン	102±12	136±17*	102± 9*
グリベンクラミド	118±12	222±61	106±24*
ピオグリタゾン + グリベンクラミド	108 ± 3	86±10*	60± 5*

* : $p < 0.01$ vs 対照群

〔表2〕から明らかなように、ブドウ糖負荷後の血糖値の上昇は、ピオグリタゾンまたはグリベンクラミドの単独投与よりも、併用投与により著しく抑制された。

【0045】

【発明の効果】本発明の医薬は、糖尿病時の高血糖に対して優れた低下作用を発揮し、糖尿病の予防及び治療に有効である。また、該医薬は高血糖に起因する神経障害、腎症、網膜症、大血管障害、骨減少症などの糖尿病性合併症の予防及び治療にも有効である。さらに、症状10に応じて各薬剤の種類、投与法、投与量などを適宜選択すれば、長期間投与しても安定した血糖低下作用が期待され、副作用の発現も極めて少ない。

フロントページの続き

(51) Int. Cl.⁷

識別記号

F I

A 6 1 K 31/702

A 6 1 K 31/702

A 6 1 P 3/10

A 6 1 P 3/10

43/00

1 1 1

43/00

1 1 1

(56) 参考文献

特開 昭55-22636 (J P, A)
 特開 昭61-267580 (J P, A)
 特開 平4-66579 (J P, A)
 特開 平6-69383 (J P, A)
 特開 平5-202042 (J P, A)
 特表 平6-500538 (J P, A)
 特表 平5-506456 (J P, A)
 国際公開95/7694 (WO, A1)
 Therapeutic Research, 1993, Vol. 14, No. 10,
 pp. 4122-4126
 総合臨床, 1994, Vol. 43, No. 11,
 pp. 2615-2621

(58) 調査した分野(Int. Cl.⁷, D B名)

A61K 45/06
 A61K 31/426
 A61K 31/133
 A61K 31/41
 A61K 31/421
 A61K 31/445
 A61K 31/702
 A61P 3/10
 A61P 43/00
 CAPLUS (STN)
 REGISTRY (STN)